

⑩日本国特許庁
公開特許公報

⑪特許出願公開
昭53-59675

⑬Int. Cl.²
C 07 D 295/08
C 07 D 211/06

識別記号

⑭日本分類
16 E 431.1
16 E 462

⑮内整理番号

7169-44

⑯公開 昭和53年(1978)5月29日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑩アミノアルコール誘導体

金沢市若草町17-19

⑪特願 昭51-134398

福岡県築上郡吉富町大字広津13

⑫出願 昭51(1976)11月8日

36

⑬発明者 室富雄

矢岡修

中津市大字蛎瀬631番地の7

福岡県築上郡新吉富村吉岡156

同 中尾達

の1番地

福岡県築上郡吉富町大字直江33

吉富製薬株式会社

3

大阪市東区平野町3丁目35番地

同 小川清

⑭代理人 弁理士 高宮城勝

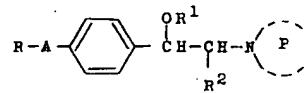
明細書

3. 発明の詳細を説明

1. 発明の名称

本発明は、一般式

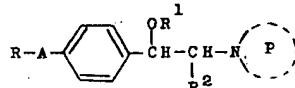
アミノアルコール誘導体



(I)

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、Rはアミノ、水酸基、低級アルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)、アシルオキシ(アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど)、アロイルオキシ(ベンゾイルオキシなど)、アシルアミノ(アセチルアミノ、プロピオニルアミノなど)またはアロイルアミノ(ベンゾイルアミノなど)を、Aは低級アルキレンを、R¹は水素またはアシルを、R²は水素または低級アルキルを示し、および環Pは窒素原子とともにビペリジン、4-置換ビペリジンまたは4-置換ビペラジンを形成する基を示す。)

で表わされるアミノアルコール誘導体またはその成形加量。

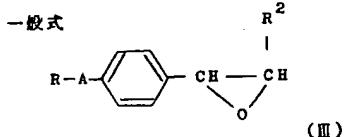
〔式中、Rはアミノ、水酸基、低級アルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)、アシルオキシ(アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど)、アロイルオキシ(ベンゾイルオキシなど)、アシルアミノ(アセチルアミノ、プロピオニルアミノなど)またはアロイルアミノ(ベンゾイルアミノなど)を、Aは低級アルキレン(メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレンなど)を、R¹は水素またはアシル(アセチル、プロピオニル、エトキシアセチルなど)を、R²は水素または低級アルキル(メチル、エチル、プロピルなど)を示し、環Pは窒素原子とともにビペリジン、

BEST AVAILABLE COPY

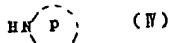
4-置換ビペリジン(置換基として4-カルバモイル-4-ビペリジノ、4-ヒドロキシ-4-(p-トリル)、4-アリールアミノまたは4-(2-ベンズイミダゾリジン-1-イル)を有するビペリジンであり、該アリールは塩素、臭素、フッ素などのハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを置換基として有していてもよい)または4-置換ビペラジン(置換基として4位に低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アリール、ビリジルまたは1-フェニル-2-イミダゾリルメチルを有するビペラジンであり、該アリールは塩素、臭素、フッ素などのハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを置換基として有していてもよい)を示す。)

で表わされるアミノアルコール誘導体またはその酸付加塩に関する。

- 3 -



で表わされる化合物と一般式

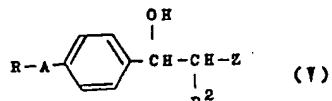


で表わされる化合物とを反応させる。

反応は不活性溶媒(好ましくはメタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパンノールなどのアルコール系溶媒)中、室温から用いた溶媒の還流温度下で進行するが、有利にはエタノール中、1~10時間加熱還流することにより進行する。

方法(3): $R^1=H$ の化合物の場合

一般式(IV)の化合物と一般式



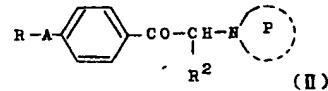
[Zはハロゲン(塩素、臭素、フッ素など)を示す。

本発明によれば、一般式(I)の化合物は以下の

方法により製造される。

方法(1): $R^1=H$ の化合物の場合

一般式



で表わされる化合物を還元反応に付す。

反応は、触媒(白金、パラジウム-炭素、ラネニツケルなど)の存在下、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、常圧または加圧下に、常温または加熱下に接触水素添加することにより、あるいは錯金属水素化物(水素化ホウ素ナトリウムなど)を用いて、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒中、-10~80℃で進行する。

方法(2): $R^1=H$ の化合物の場合

- 4 -

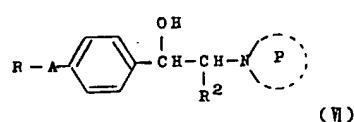
す。)

で表わされる化合物とを反応させる。

反応は不活性溶媒(好ましくはメタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパンノールなどのアルコール系溶媒)中、室温から用いた溶媒の還流温度下で進行する。この場合、化合物(IV)を過剰に用いるか、塩基(炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど)と脱酸剤として用いると有利に進行する。

方法(4): $R^1=アシル$ の場合

方法(1)~(3)より得られた一般式



で表わされる化合物をアシル化する。

アシル化剤としてカルボン酸を用いる場合、反応は、たとえばピリジン中、p-トルエンスルホニルクロライドの存在下50~100℃に1~10

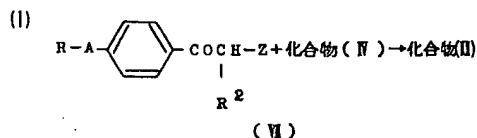
時間で進行する。また、カルボン酸の反応性誘導

体（酸無水物、酸ハライドなど）を用いる場合、

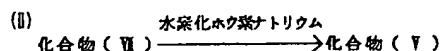
反応は不活性溶媒（ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルムなど）

中、脱酸剤（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ト
リエチルアミン、^(ナトリウム)ビリジン）の存在下に、室温か
ら用いた溶媒の還流温度下1～10時間で進行す
る。

原料化合物（Ⅱ）、（Ⅲ）および（Ⅳ）は、そ
れぞれ以下のようにして製造される。



たとえばエタノール中、トリエチルアミンの存在
下に室温で進行する。



- 7 -

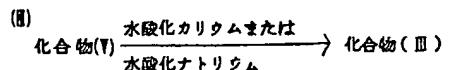
圧降下作用、鎮痛作用、向精神作用などの薬理作用を有し、医療として有用であるばかりでなく、
それらの合成中間体としても有用である。

一般式（I）の化合物およびその酸付加塩を医
薬として用いる場合、それ自体または適宜の医薬
上許容される担体、賦形剤または希釈剤と混合し
て粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤または注射剤を
どの形態で経口的または非経口的に投与される。
投与量は対象疾患、症状または化合物によって異
なるが、通常成人で1日約50～150mgが適当
である。

- 以下余白 -

たとえば、メタノールまたはテトラヒドロフラ

ン中、冰冷中に進行する。



たとえば、エチルエーテルまたはテトラヒドロ
フラン中で進行する。

以上のようにして得られる一般式（I）の化合
物は、所望により無機酸（塩酸、硫酸など）または
有機酸（マロン酸、フマール酸など）と常法に
より処理することにより対応する酸付加塩とす
ることができる。

また、一般式（I）の化合物は分子内に一個以
上の不斉炭素を有するが、可能なすべての立体異
性体およびその混合物を含むものであり、通常よ
く知られた方法により分割することができる。

一般式（I）の化合物およびその酸付加塩は血

- 8 -

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

実施例 1

4-[(2-アセトアミドエチル)-2-[4-
(0-トリル)-1-ビペラジニル]アセトフェ
ノン8.0gをメタノール50mlに溶解し、冰冷下
水素化ホウ素ナトリウム1.6gを少量ずつ加える。
加え終つた後、1時間還流し、濃縮後水および水
を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗し
乾燥後、減圧下に濃縮する。残渣にイソプロピル
エーテルを加え、生じる結晶を採取する。これを
ベンゼンとイソプロピルエーテルとの混合溶媒か
ら再結晶すると、融点126～127℃の1-[
4-[(2-アセトアミドエチル)フェニル]-2
-[(0-トリル)-1-ビペラジニル]エ
タノール6.5gが無色結晶として得られる。

実施例 2

4-(3-ヒドロキシプロピル)-2-[4-

(o-クロロフェニル)-1-ビペラジニル]ア

セトフェノン 7.3 g をメタノール 30 mL に溶解し、

水冷下攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.5

g を加え、室温にて一晩放置する。減圧下メタノ

ールを留去し、残渣に水および水を加え、酢酸エ

チルにて抽出する。有機層を水洗、乾燥後減圧下

浓缩し、塩酸塩とする。これをエタノールとイソ

プロピルエーテルとの混合溶媒から再結晶すると、

融点 191~194 °C の 1-[4-(3-ヒドロ

キシプロピル)フェニル]-2-[4-(o-ク

ロロフェニル)-1-ビペラジニル]エタノール

・塩酸塩 4.1 g が無色結晶として得られる。

実施例 3

1-[4-(2-アセトアミドエチル)フェニ

ル]-2-クロロエタノール 4.83 g、ビペラジ

-11-

これを戻取し、エタノールから再結晶すると、融

点 97~101 °C の 1-[4-(2-メトキシエ

チル)フェニル]-2-(4-フェニル-1-ビ

ペラジニル)エタノール 5.0 g が無色結晶として

得られる。

実施例 5

1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]

-2-[4-(o-トリル)ビペラジン-1-イ

ル]エタノール 7.5 g、トリエチルアミン 2.6 g

および無水酢酸 2.6 g をベンゼン 100 mL 中に加

え、水浴上 6 時間加熱還流する。反応後、反応液

を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減

圧下に溶媒を留去すると結晶が析出する。これを

石油ベンジンとベンゼンとの混合溶媒から再結晶

すると、融点 83~86 °C の 1-[4-(2-

トキシエチル)フェニル]-2-[4-(o-トリル)

特開昭53-59675(4)

ン 1.8 g およびトリエチルアミン 2.2 g をメタノ

ール 60 mL に溶かし、10 時間還流加熱する。メ

タノールを減圧下に留去し、残留物をベンゼンに

溶かし、不溶物を戻去する。ベンゼン溶液を水洗

後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にベ

ンゼンを留去すると、1-[4-(2-アセトア

ミドエチル)フェニル]-2-ビペラジノエタノ

ール 5.2 g が無色結晶として得られる。酢酸エチ

ルから再結晶すると、融点 106~107 °C を示

す。

実施例 4

1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]

エボキシエタン 3.6 g および N-フェニルビペラ

ジン 3.6 g をメタノール 50 mL に溶かし、これに

水 3 滴を加えて 8 時間還流加熱する。反応終了後、

メタノールを減圧下に留去すると結晶が得られる。

-12-

1-[4-(2-メトキシエチル)ビペラジン-1-イル]エチルア

セテート 6.5 g が得られる。常法により得られた

対応のマレイン酸塩の融点は 141~142 °C で

ある。

以下同様にして得られる化合物を第 1 表に示す。

以下余白

R ¹	R ²	R	R-A-	-N ⁻ P ⁻	-N ⁻ P ⁻	熔点 (℃)
H	H		CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	-N ⁻ P ⁻	242-243
H	H		CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	-N ⁻ P ⁻	184-185
H	H		CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	-N ⁻ P ⁻	134-135
H	H		CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	-N ⁻ P ⁻	200-201
H	H		CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	-N ⁻ P ⁻	198-201

-16-

R ¹	R ²	R	R-A-	-N ⁻ P ⁻	熔点 (℃)
H	H		CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	138-140
H	H		CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	200-201
H	H		CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	265-266(分解)
H	H		CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	229-230

-15-

R ¹	R ²	R	R-A-	-N ⁻ P ⁻	熔点 (℃)
H	H		CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	1/2 7-アルキ
CH ₃ CO-	H		CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	167-169
CH ₃ CO-	H		CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	186-187
CH ₃ CO	H		CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	130-133

-18-

R ¹	R ²	R	R-A-	-N ⁻ P ⁻	熔点 (℃)
H	H		HOCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	2-塩酸盐·3/水和 物 191
H	H		HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	221-222
H	H		HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	199-200
H	H		CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ⁻ P ⁻	103-105

-17-

R ¹	R ²	R-A-	-N ⁺ P ₋	融点(℃)
H	H	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N ₂ Ph	112-114
CH ₃ CO	H	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N ₂ Ph	160-163 シユク酸塩
C ₂ H ₅ OCH ₂ CO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	-N ₂ Ph CH ₃	105-110 シユク酸塩
CH ₃ CO	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ₂ Ph OCH ₃	シユク酸塩・L2 水和物 181-183
CH ₃ CO	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ₂ Ph CH ₃	シユク酸塩 179-180

-19-

R ¹	R ²	R-A-	-N ⁺ P ₋	融点(℃)
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	-N ₂ Ph OH	110-114 フマール酸塩 190-193
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N ₂ Ph O	L2 フマール酸塩 L2水和物 204-205
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	-N ₂ Ph O	145-156 フマール酸塩 190-193

-20-